Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.

Vergleichende Untersuchung über den Wirkungsmechanismus und die Wirkungsintensität glykosidischer Herzgifte.

Inaugural-Dissertation

vorgelegt einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Albert Ludwigs-Universität Freiburg i. B.

von

Paul Trendelenburg,
approbierter Arzt aus Leipzig.

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1909.

Meinem Vater gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543126_0042

In der folgenden Arbeit wurde versucht, einer Erklärung des Mechanismus, mit dem die digitalisartig wirkenden Glykoside mit der Herzmuskelzelle in Beziehung treten, näher zu kommen und einige Resultate über die relative Giftigkeit derselben zu erhalten

Fast alle vorliegenden Arbeiten, welche sich mit der Herzwirkung der einschlägigen Glykoside beschäftigen, beschränken sich auf eine qualitative Analyse der Vergiftungserscheinungen ohne genaueres Studium des Einflusses der Giftquantität auf den Ablauf der Vergiftung. Durch diese Versuche wird wohl über die Symptome, nicht aber über die Natur der Wechselwirkung zwischen Gift und physiologischem Element, der Herzmuskelzelle, Aufschluß gegeben. Um Rückschlüsse auf den Charakter des Vergiftungsvorganges ziehen zu können, wurde deshalb in vorliegender Arbeit quantitativ die Wirkung verschiedener Herzgifte durch Reihenbeobachtungen verfolgt.

Methodik.

Über die gewählte Versuchsanordnung ist das Folgende mitzuteilen: Als Objekte dienten Ranae esculentae, und zwar fast ausschließlich männliche, deren Gewicht meist 40—60 g betrug. Einige leichtere oder schwerere Exemplare zeigten jedoch keine Differenzen im Ablauf des Versuchs. Das Herz wurde nach der üblichen Methode isoliert und an eine Kanüle gebunden. Das in die Aorta eingeführte Ansatzstück derselben wurde möglichst kurz gewählt, um den toten Raum zwischen Ventrikel und Giftlösung tunlichst auszuschalten. In die etwa 15 mm weite Kanüle wurde Ringersche Flüssigkeit eingeführt, das Herz in eine feuchte Kammer gebracht und seine Kontraktionen mittels Schreibhebels auf einem Kymographion registriert. Nach Entfernen der Ringerschen Flüssigkeit mit einer Pipette wurden 2 ccm der Giftlösung hineingegeben. Um dieselbe in dauernder Mischung zu halten, wurde durch eine

in die Kanüle getauchte feine Glaskapillare dauernd Luft in sie geleitet. Die in die Höhe perlenden Blasen rissen die aus dem Ventrikel ausgestoßenen Lösungspartien an die Oberfläche, sodaß eine ständige Mischung in der Flüssigkeit unterhalten wurde.

Die Gifte wurden in äquimolekularen Lösungen zur Einwirkung auf das Froschherz gebracht. Zu diesem Zwecke wurde eine Normallösung n angenommen, bei der die Substanz mit dem in Grammen ausgedrückten Molekulargewicht in 1000 ccm Lösungsmittel gelöst ist.

Die Berechnung des Molekulargewichtes erfolgte nach den chemischen Formeln:

Strophanthin Boehringer	$C_{30}\ H_{46}\ O_{12}$	= 598
Antiarin Boehringer	$C_{27}\ H_{47}\ O_{10}$	= 531
Helleborein Boehringer	$C_{37}\ H_{56}\ O_{18}$	= 788
Digitalinum verum Kiliani	$C_{35}\ H_{56}\ O_{14}$	= 700
Saponin. alb. puriss. Merck. Das Molekulargewicht wurde nach der Stützschen Formel für Quillajasäure $C_{19}\ H_{30}\ O_{10}$ berechnet		= 418
Spartein $C_{15}\ H_{26}\ N_2$ kam als Spartein sulf. Merck zur Anwendung		= 332
Carpain $C_{14}\ H_{25}\ NO_2$ als Carpain hydrochlor. Merck		= 275

Um zum vorliegenden Zweck verwertbare Resultate zu erhalten, muß ein charakteristischer Punkt im Ablauf der Vergiftung festgelegt werden, der als Vergleichsmoment dienen kann. Bei der Digitaliswirkung handelt es sich um zwei Möglichkeiten durch solche Punkte die Giftwirkung zeitlich zu fixieren: den Beginn und den Schluß der Herzvergiftung. Ersterer ist charakterisiert durch die Frequenzhalbierung, d. i. den Ausfall jeder 2. Systole. Da jedoch die Halbierung, welche ja auf ungleicher Empfindlichkeit von Vorhof und Ventrikel beruht, bei der gewählten Methodik — das Gift gelangt durch die Kanüle zunächst nur an die Kammer — nicht als Ausdruck der Giftwirkung in Betracht kommen konnte, wurde zur vergleichenden Bestimmung des toxischen Effektes die endliche Ventrikelwirkung, der systolische Stillstand, gewählt.

A. Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus einiger Herzgifte.

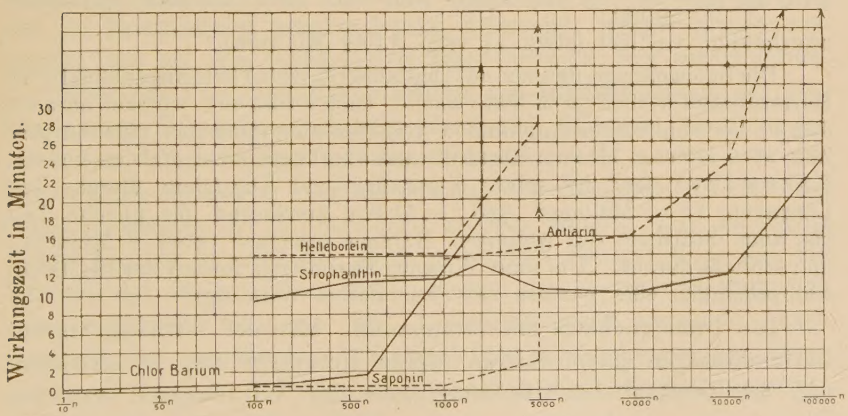
Der Mechanismus mit dem ein Gift in Verbindung mit den Zellbestandteilen tritt, kann entweder lediglich auf chemischen Ionen- oder Molekülreaktionen oder auf einer Kombination derselben mit physikalischen Vorgängen beruhen.

Um speziell für die durch komplexe Moleküle wirksamen Digitalisglykoside zwischen diesen Wirkungsarten differentiell entscheiden zu können, wurde zunächst zum Vergleich der Wirkungsmechanismus einer Elektrolytlösung beobachtet und graphisch registriert.

I. Chlorbarium.

Durch Bestimmungen der relativen Giftigkeit des Chlorbarium in verschiedenen Konzentrationen, gemessen an der Zeit, die bis zum Eintritt der maximalen Giftwirkung auf das Herz verstreicht, wurde die auf Tabelle I eingezeichnete Kurve erhalten, welche uns die Charakteristika der Ionenwirkung einer Elektrolytlösung aufweist. Bei starker Konzentration führt Barium fast augenblicklich zum systolischen Stillstand. Wird die auf das Herz einwirkende Menge verringert, so erfolgt entsprechend eine Verlängerung der Wirkungszeit und zwar schreitet dieselbe mit fallender Konzentration rasch fort: $\frac{1}{10}$ n Chlorbarium führt in 10″ den Stillstand herbei, $\frac{1}{100}$ n bedarf der 4fachen Zeit, während um $\frac{1}{1200}$ n schon die Grenze der Möglichkeit eine Giftwirkung am Herzen zu erreichen, liegt.

Tabelle I.



Konzentration der Lösung.

II. Strophanthin.

Ein ganz anderes Bild zeigen die Kurven, die durch analog durchgeführte Bestimmungen mit Glykosiden gewonnen wurden. Als Vertreter eines systolischen Herzstillstand verursachenden Glykosides sei das Strophanthin gewählt, welches am charakteristischsten

die Merkmale des Wirkungsmechanismus dieser Substanzen zeigt, ohne indessen von denjenigen der übrigen untersuchten Körper prinzipiell abzuweichen. (Tabelle I.)

Fanden wir bei Barium als typisch den Parallelismus, der zwischen der Giftkonzentration, d. i. der Anzahl der vorhandenen Moleküle und der Wirkungsgeschwindigkeit besteht, so zeigen im Gegensatz die Glykoside, daß die bis zur endlichen Vergiftung verstreichende Zeit in hohem Maße unabhängig ist von der Menge der in der Flüssigkeit enthaltenen Moleküle. Verstärkt man von der minimal wirksamen Dosis ansteigend die Konzentration, so beobachtet man einen raschen Abfall der Wirkungszeit bis zu einer bestimmten Größe, die durch weitere Vermehrung der Giftmenge nicht nur nicht dem Nullpunkt nahe gebracht werden kann, sondern über die hinaus eine weitere Verringerung der Abszissenwerte überhaupt nicht mehr gelingt. Die Strophanthinkurve zeigt, daß die Lösung $\frac{1}{100000}$ n die Minimaldose darstellt. Sie führt in ca. 24 Minuten zum Herzstillstand, und diese Zeit wird durch eine doppelt so starke Konzentration auf die Hälfte herabgesetzt. Hiermit ist nun aber auch schon die untere Grenze der Wirkungszeit nahezu erreicht: durch Verstärkung der Giftmenge auf das 10fache und 100fache wird die für $\frac{1}{50000}$ n gefundene Zeit von 12 1/4 Minuten nur noch unerheblich variiert (etwa 11 resp. 11 1/2 Minuten).

Die Beobachtung, daß sich mit Digitalisglykosiden kein augenblicklicher Herzstillstand herbeiführen läßt, machte auch Focke[1]), welcher anführt, daß er bei subkutaner Applikation von Digitalispräparaten eine kürzere Zeit als 7 Minuten bis zum Herzstillstand überhaupt nicht erzielen konnte. Kakowsky[2]) fand bei seinen Versuchen mit Digitalein Merck, daß Lösungen 1 : 10 Millionen und 1 : 50 000 annähernd die gleiche Zeit bis zum Stillstand des isolierten Herzens brauchen (etwa 9 Minuten), und schließt daraus: „Um seine Wirkuug auszuüben, fordert das Digitalein wahrscheinlich eine gewisse Zeit (kumulative Wirkung).“

Die Unmöglichkeit mit Strophanthin eine der Wirkung starker Bariumlösungen entsprechende rapide Herzvergiftung zu erreichen, und die beträchtliche Unabhängigkeit der Wirkungszeit von der Konzentration — Lösungen die das Gift im Verhältnis 1 : 100 enthalten, haben die gleiche Wirkungszeit! — lassen sich nur durch die Annahme einer Zweiphasigkeit des Wirkungsmechanis-

1) Focke, Die physiologische Wertbestimmung der Digitalisblätter. Archiv der Pharmacie 241, 2, 1903.

2) Kakowsky, Über den Einfluß verschiedener Substanzen auf das Herz. Archives internat. de Pharmakodynamie et de Thérapie XV, p. 21, 1905.

mus erklären. Das in das Herz gebrachte Gift ist zweifellos nicht imstande sofort mit jenen spezifischen Elementen, auf die es den schließlich zum Herzstillstand führenden Einfluß hat, in Wechselbeziehung zu treten, und dies kann nur dadurch bedingt sein, daß es während einer ersten Phase durch irgend welche nicht spezifischen Zellbestandteile von der Einwirkung auf die spezifischen abgehalten wird, sodaß seine Wirkung während dieser Phase latent bleibt. Die absolute Größe dieser Inkubationszeit kann aus den vorliegenden Versuchen nicht bestimmt werden, da ja nicht die erste Phase bis zum Eintritt der spezifischen Wirkung isoliert aufgenommen, sondern nur die Zeit beider Phasen zusammen festgelegt wurde.

III. Saponin.

Von dem Wirkungsmechanismus der Glykoside zeigt das Saponin eine erhebliche Abweichung. Aus Tabelle I ist ersichtlich, daß es von der Regel der Zweiphasigkeit der Glykosidwirkung scheinbar eine Ausnahme macht. Denn in stärkerer Konzentration bringt es das Herz sehr rasch zum systolischen Stillstand, sodaß es scheint, als ob die Einwirkung auf die spezifischen Zellbestandteile ohne Vorschaltung einer Inkubationszeit statthat. Vermutlich ist jedoch die erste latente Phase der Saponinwirkung infolge der lebhaften Affinitäten dieser Substanz zu allen Zellbestandteilen nur auf ein Zeitminimum herabgedrückt, prinzipiell jedoch ebenso vorhanden wie bei dem typischen Glykosidvertreter, dem Strophanthin.

Über die Vorgänge, durch welche die Inkubationszeit der glykosidischen Herzgifte verursacht ist, lassen sich nur Vermutungen aufstellen. Naheliegend ist der Gedanke, daß es sich um eine physikalisch-chemische Wechselwirkung zwischen dem Gift und den Lipoidsubstanzen der Zellmembran handeln könnte, und als Stütze dieser Ansicht könnten die unten erwähnten Befunde über die Abkürzung der Wirkungszeit durch Alkohol dienen oder es liegt eine rein chemische Reaktion mit Lipoidsubstanzen zugrunde, nach Analogie der von Windaus [1]) festgestellten Verbindungen von Saponinen mit Cholesterin. Eine Beantwortung dieser Fragen lassen die vorliegenden Versuche nicht zu.

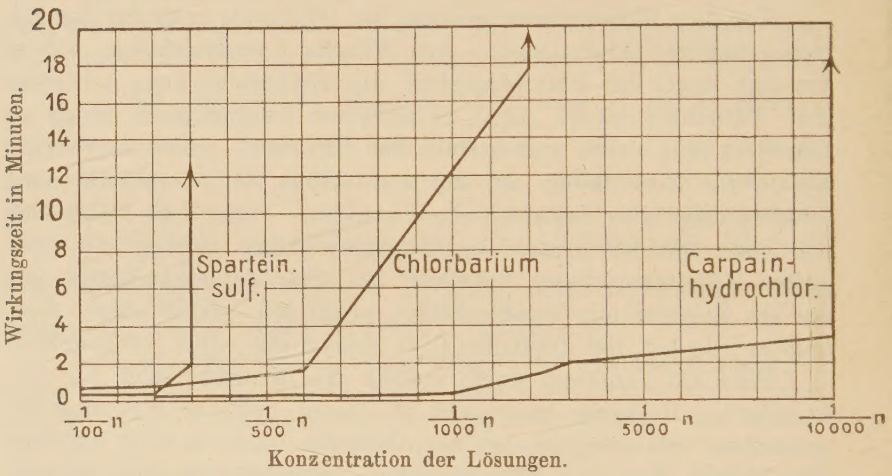
IV. Alkaloide (siehe Tabelle II).

Da es von Interesse schien, zu sehen, ob die Alkaloide in ihrem Wirkungsmechanismus dem Typus der Glykoside folgten,

1) A. Windaus. Über die Entgiftung der Saponine durch Cholesterin. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellschaft 42, p. 238, 1909.

wurden einige Bestimmungen für 2 herzgiftige Vertreter dieser Gruppe unternommen: Spartein und Carpain, welche das Froschherz zum diastolischen Stillstand bringen. Im Gegensatz zum Strophanthin zeigen sie jedoch weder die Zweiphasigkeit und Inkubationszeit — starke Konzentrationen lähmen das Herz schon nach einigen wenigen Kontraktionen — noch die Verschiebung der eben noch völlige Vergiftung herbeiführenden Dose in den Bereich der schwächsten Konzentrationen. Spartein, welches bei $\frac{1}{100}$ n innerhalb einiger Sekunden das Herz lähmt, vermag schon bei $\frac{1}{400}$ n den diastolischen

Tabelle II.



Stillstand nicht mehr herbeizuführen. Etwas stärkere Verdünnung verträgt das Carpain. Während Carpain sich bei $\frac{1}{200}$ n analog dem Spartein verhält, liegt seine Grenzdosis erst bei etwa $\frac{1}{10\,000}$ n. Die Unterschiede gegen den Wirkungsmechanismus des Glykosides sind also sehr augenfällig. Die untersuchten Alkaloide schließen sich dem oben geschilderten Typus des Barium eng an, und dieses Verhalten der Wirkungsweise erklärt sich aus einer großen Leichtigkeit, mit der diese Stoffe ins Protoplasma eindringen. Ein Zeichen, daß diese Leichtbeweglichkeit den beiden Alkaloiden eigentümlich ist, kennen wir in der Reversibilität ihrer Wirkung nach Analogie einer umkehrbaren Reaktion.

B. Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungsintensität verschiedener Herzglykoside.

Fast alle vorliegenden vergleichenden Bestimmungen über die Wirkungsstärke von Herzglykosiden, gemessen am systolischen Stillstand des Froschherzens, sind nicht am isolierten Organ, sondern am ganzen Tiere durch subkutane Injektion vorgenommen. Handelt es sich um die Feststellung der Wirkungsstärke von qualitativ nicht verschiedenen Präparaten, so ist diese Methode zweifellos am zweckmäßigsten. Sollen jedoch die Intensitäten von qualitiv differenten Substanzen, z. B. Strophanthin und Digitalisglykosiden, verglichen werden, so dürften die Untersuchungen am ganzen Tier nur in sehr beschränkten Maße Schlüsse auf die Stärke der Wirkung bei Einverleibung per os oder zumal bei intravenöser Injektion zulassen. Der Grund ist die für die einzelnen Substanzen sehr verschiedene Verzögerung der Resorption. Die Resorptionsgröße ist vom Charakter der Substanz abhängig: das Saponin und saponinartige Helleborein tritt gar nicht, resp. nur in sehr geringen Mengen aus dem Lymphsack in die Blutbahn über. Die Verschiebung der durch subkutane Injektion gewonnenen Giftigkeitsskala gegenüber der bei Anwendung derselben Konzentrationen auf das isolierte Froschherz erhaltenen Werte, zeigt die folgende Übersicht:

Konzentration $\frac{1}{1000}$ n

	Wirkungszeit bis zum systolischen Herzstillstand	
	bei Injektion i. d. Lymphsack [1]	am isolierten Herz
Antiarin	etwa 11 ½′	etwa 12 ½′
Strophanthin	„ 22′	„ 12′
Helleborein	„ 56′	„ 15′
Saponin	unwirksam	„ 1′

Die Ursache der erheblichen Abschwächung der Wirkungsintensität des Helleborein und Saponin bei der subkutanen Anwendung ist nicht allein durch deren physikalische Eigenschaft einer relativ erheblichen Beeinflussung der Oberflächenenergie bedingt. Denn die Größe derselben ist nicht der Stärke der Wirkungs-Verzögerung proportional, wie die folgende Zusammenstellung zeigt.

1) Die Werte wurden nur an je einem Tiere bestimmt, geben also nur ungefähren Anhalt über die Wirkungsintensität.

Die Stärke des Einflusses der Glykoside auf die Oberflächenenergie wurde gemessen an der Wirkung auf die Kapillaraktivität von Wasser.

In einer Kapillare betrug die Steighöhe von dest. Wasser 71.5 mm (bei 17.5° C).

Die Kapillaraktivität der Substanzen drückt sich in folgender Beeinflussung der Steighöhen aus:

		Steighöhe	Temp.
Strophanthin	$\frac{1}{100}$ n in dest. Wasser	62,0 mm	19,0° C
Saponin	$\frac{1}{100}$ n „ „ „	60,0 „	15,5° C
Antiarin	$\frac{1}{200}$ n[1]) „ „ „	55,0 „	18,5° C
Helleborein	$\frac{1}{100}$ n „ „ „	49,5 „	22,5° C

Bei der vergleichenden Feststellung der Giftigkeit qualitativ verschiedener Substanzen ist also ein prinzipielles Erfordernis, das Gift an dem von den Funktionen des übrigen Organismus losgelösten Organ zu prüfen.

Derartige Versuche sind bisher nur in sehr beschränktem Maße durchgeführt[2]), und mit Ausnahme von Reusing[3]) nicht an den reinen Substanzen.

Um durch Versuche am isolierten Herz eine Giftigkeitsskala aufzustellen, können 2 Wege eingeschlagen werden. Zunächst könnte man von jeder Substanz eine gleiche Menge auf das Herz einwirken lassen und an der Hand der zeitlichen Unterschiede die Größe des toxischen Effektes bestimmen. Da jedoch, wie schon gezeigt, die Wirkungsgeschwindigkeit nicht proportional der Substanzmenge ist, so scheidet dieser Weg aus. Wie aus der Tabelle I zu sehen, würde eine an der Wirkungszeit gemessene Giftintensität der Substanzen z. B. in der Lösung $\frac{1}{1000}$ n die 3 Glykoside Helleborein, Strophanthin und Antiarin von nahezu gleicher Größe erscheinen lassen. Denn die 3 Körper bringen in annähernd der nämlichen

1) Antiarin löst sich in $\frac{1}{100}$ n nicht völlig auf.

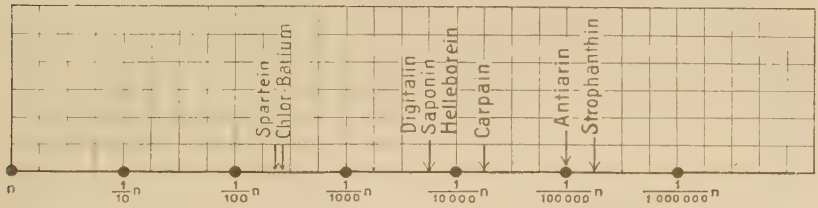
2) Literatur-Übersicht bei Edmunds and Hale: The physiological Standardisation of Digitalis. Hygienic Laboratory Bulletin of the public Health and Marine-Hospital Service. No. 48. Washington 1909.

3) Reusing, Über die Einwirkung des Strophanthins auf das Froschherz. Inaug.-Dissertation. Würzburg 1889.

Zeit (15—12—13 Minuten) das Herz zum Stillstand. Ein völlig anderes Verhältnis zeigt eine Serie, die mit schwächeren Konzentrationen durchgeführt ist: Bei $\frac{1}{50\,000}$ n hat Strophanthin noch nichts von seiner Giftigkeit eingebüßt (Stillstand nach 12 Minuten), Antiarin hingegen bedarf fast der doppelten Zeit (23 ½ Minuten) und Helleborein bringt das Herz überhaupt nicht mehr zum systolischen Stillstand.

Für den Giftvergleich verschiedenartiger Glykoside kommt deshalb nur eine zweite Methode in Betracht, welche darin besteht, daß man diejenigen beiden Grenzkonzentrationen feststellt, von denen die eine den Herzstillstand noch herbeiführt, während die andere die maximale Giftwirkung nicht mehr auszuüben vermag. Durch derartige Bestimmungen der Grenzdosen ergibt sich für die untersuchten Glykoside, Alkaloide und das Chlorbarium folgende Abstufung der Giftigkeit:

Tabelle III.



Obenstehende Skala zeigt deutlich die sehr erhebliche Überlegenheit des Strophanthin und Antiarin über die übrigen Glykoside. Während die den systolischen Stillstand eben noch herbeiführenden Konzentrationen bei Strophanthin und Antiarin zwischen $\frac{1}{100\,000}$ und $\frac{1}{500\,000}$ n liegen, bedürfen die anderen Glykoside: Saponin, Helleborein und Digitalin zur gleichen Wirkung einer 15 bis fast 20fach stärkeren Lösung. Das gleiche Resultat fand für 2 der Glykoside Reusing [1]) welcher anführt, daß das Strophanthin ungefähr 20mal stärker den Herzmuskel beeinflußt wie das Digitalin (Merck).

Für die den mitgeteilten Befunden nach am intensivsten wirkenden Glykoside Strophanthin und Antiarin wurden je 2 Serien festgestellt, die den Einfluß der Temperatur auf die Giftwertigkeit dieser Stoffe zeigen sollten.

Die durch Versuche in einem Kellerraum bei etwa 12° C, sowie die in einem Thermostaten bei etwa 28° C beobachteten Werte,

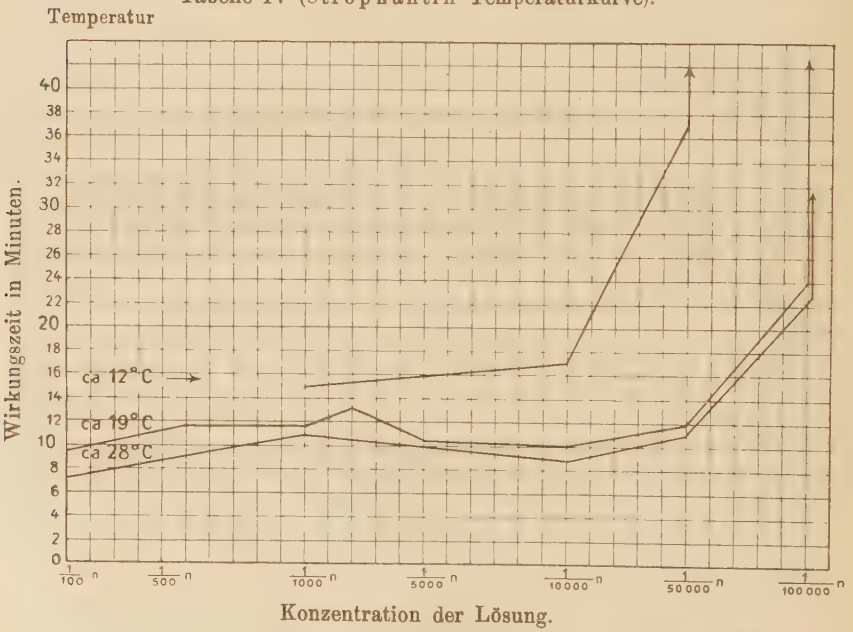
1) Reusing, l. c.

und die schon mitgeteilten, welche bei Zimmertemperatur gewonnen wurden, sind in Tabelle IV und V eingezeichnet.

Es findet sich ein erheblicher Unterschied in der Beeinflußung des toxischen Effektes durch die Temperatur bei Strophanthin einerseits und Antiarin anderseits; besonders ausgeprägt ist derselbe bei den in 19 und 28° C aufgenommenen Kurven.

Bei dieser Temperaturerhöhung von 9° sinkt die Wirkungszeit bei $\frac{1}{100\,000}$ n bis $\frac{1}{1000}$ n Strophanthin um 7 bis 8 Prozent, und nur bei $\frac{1}{100}$ n ist die Beschleunigung einigermaßen beträchtlich (25 ½ Proz.) Sehr viel erheblicher ist letztere bei Antiarin. Hier betragen die entsprechenden Werte 16 ½ (bei $\frac{1}{1000}$ n) bis 58 Proz. (bei $\frac{1}{50\,000}$ n)

Tabelle IV (Strophantin-Temperaturkurve).



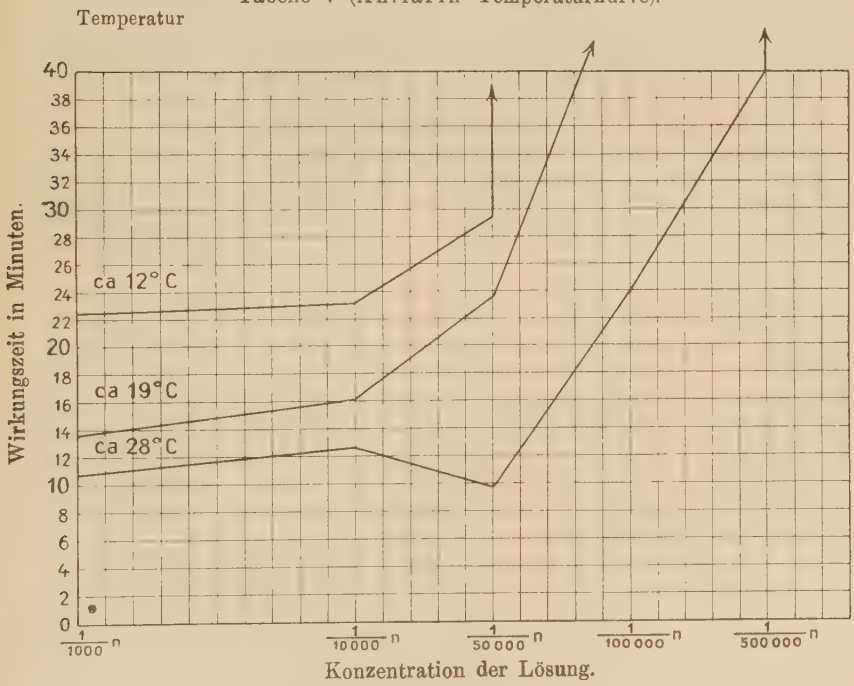
Die starke Beeinflussung des Antiarin durch Temperaturschwankungen dürfte ein Ausdruck für die relative Leichtbeweglichkeit seiner Moleküle sein, welche auch aus der Möglichkeit einer Reversibilität der Vergiftung, wenigstens im Beginne derselben, erhellt.

Ein Vergleich der für 19° C gewonnenen Kurve mit der bei 12° erhaltenen, ist in sofern von Interesse, als er die Notwendig-

keit beweist, bei vergleichenden Versuchen selbst geringere Temperaturschwankungen zu vermeiden. Denn eine Herabsetzung der Temperatur um nur 7° C vermag den Eintritt der Vergiftung um ein Mehrfaches zu verzögern (Strophanthin $\frac{1}{50\,000}$ n).

Es bestand die Absicht die vergleichenden Bestimmungen für eine größere Anzahl von glykosidischen Herzvergiften durchzuführen. Wegen der geringen Wasserlöslichkeit dieser Stoffe machte sich zur Lösung derselben ein Zusatz von Alkohol nötig. Da durch Kontrollversuche am Antiarin festgestellt wurde, daß ein Alkoholzusatz einen erheblichen Einfluß auf die Giftintensität hat, wurde von der weiteren Untersuchung an diesen Stoffen abgesehen. Außer den Kontroll-

Tabelle V (Antiarin-Temperaturkurve).



versuchen, welche nachstehend angeführt werden, wurden keine weiteren Versuche in dieser Richtung angestellt.

Antiarin bringt in der Konzentration $\frac{1}{1000}$ n das Herz in etwa 13 Minuten zum Stillstand. Fügt man dieser Lösung 3 Proz. Methylalkohol zu, so tritt zunächst unter der Alkoholwirkung eine mäßige Abnahme der systolischen Ausdehnung, dann eine stärkere der dia-

stolischen ein, bis nach 8 Minuten das Herz in maximaler Systole still steht. Ist schon hier eine sehr erhebliche Beschleunigung der Glykosidwirkung unverkennbar, so wird sie bei Verstärkung der Alkoholmenge noch deutlicher:

Bei Antiarin $\frac{1}{1000}$ n mit Zusatz von 6 Proz. Methylalkohol steht die Alkoholwirkung zunächst im Vordergrund: die Systolen nehmen bedeutend ab, dann zeigen sich allmählich verringerte diastolische Ausdehnungen. Nach 3½ Minuten ist der Stillstand in Mittelstellung zwischen maximaler Diastole und Systole eingetreten; innerhalb der folgenden ½ Minute kontrahiert sich der Herzmuskel, sodaß 4 Minuten nach Beginn des Versuches dasselbe Stadium erreicht ist, zu dem die gleiche Antiarinmenge ohne Alkoholzusatz erst in der 3fachen Zeit gelangte.

Versuchsprotokolle.

A. I.

Chlorbarium $\frac{1}{10}$ n = 2,08 prozentige Lösung.

1.	weibl. 59 g	16° C	$\frac{1}{10}$ n	10″	bis z. systolischen Stillstand	
2.	männl. 55 g	16° C	$\frac{1}{25}$ n	18″	dgl.	
3.	männl. 47 g	15° C	$\frac{1}{50}$ n	25″	dgl.	
4.	männl. 54 g	14,5° C	$\frac{1}{50}$ n	25″	dgl.	25″
5.	= Nr. 1	16° C	$\frac{1}{50}$ n	25″		
6.	= Nr. 1	16° C	$\frac{1}{75}$ n	28″		
7.	männl. ? g	16° C	$\frac{1}{75}$ n	30″		29″
8.	= Nr. 1	16° C	$\frac{1}{100}$ n	30″	bis Diastole am geringsten, kein Stillstand mehr, Herz erholt sich langsam	
9.	= Nr. 7	16° C	$\frac{1}{100}$ n	40″	dgl.	
10.	= Nr. 7	16° C	$\frac{1}{100}$ n	40″	dgl.	40″
11.	= Nr. 4	14,5° C	$\frac{1}{100}$ n	50″	dgl.	
12.	= Nr. 1	16° C	$\frac{1}{300}$ n	50″	dgl.	
13.	= Nr. 4	14,5° C	$\frac{1}{300}$ n	45″	dgl.	47″
14.	= Nr. 3	15° C	$\frac{1}{300}$ n	45″	dgl.	

15. = Nr. 4		14,5° C	$\frac{1}{600}$ n	Diastole allm. kleiner: Minimum nach 1′45″
16. = Nr. 3		15°	$\frac{1}{600}$ n	Halbierung, doch keine Änderung in der Höhe der Kontraktionen
17. männl.	55 g	16° C	$\frac{1}{1200}$ n	Nach 18′ Minimum der diastolischen Ausdehnung

Bei Versuch 1, 3—9, 11, 13 und 14 wurde das Herz nach der Vergiftung mit Ringer Lösung ausgespült, bis der Rhythmus und die Kontraktionsstärke wieder normal waren.

Anmerkung: Im Gegensatz zu den übrigen Versuchen, wurde bei Chlorbarium von Versuch 8 an als Maximum der Giftwirkung nicht der systolische Stillstand sondern das stets sehr deutlich ausgeprägte Minimum der systolischen Ausdehnungen angenommen; denn schon bei relativ starker Konzentration kam es meist trotz weiterer Einwirkung der Giftlösung zu einer spontanen Erholung des Herzens.

A II

Strophanthin Boehringer, $\frac{1}{100}$ n = 0,6 prozentige Lösung.

				Zeit bis zum systol. Stillstand:	
18. männl.	61 g	20° C	$\frac{1}{100}$ n	11′10″	9′40″
19. männl.	62 g	18° C	$\frac{1}{100}$ n	8′10″	
20. männl.	46 g	20° C	$\frac{1}{500}$ n	11′30″	
21. männl.	61 g	18° C	$\frac{1}{1000}$ n	11′50″	
22. männl.	37 g	19,5° C	$\frac{1}{2000}$ n	13′20″	
23. männl.	47 g	20° C	$\frac{1}{5000}$ n	11′00″	
24. männl.	39 g	19° C	$\frac{1}{10000}$ n	9′10″	10′00″
25. männl.	61 g	18° C	$\frac{1}{10000}$ n	10′50″	
26. männl.	64 g	19° C	$\frac{1}{50000}$ n	12′20″	
27. männl.	56 g	19° C	$\frac{1}{100000}$ n	29′50″	24′25″
28. männl.	41 g	18,8° C	$\frac{1}{100000}$ n	19′00″	
29. männl.	52 g	18° C	$\frac{1}{500000}$ n	Nach 3 h 15′ noch schwache Kontraktionen	

Bei Versuch 27 und 28 trat einige Minuten vor dem dauernden Stillstand ein spontan bald vorübergehender systolischer Stillstand ein.

A II

Antiarin (Boehringer) $\frac{1}{1000}$ n = 0,053 prozentige Lösung.

				Zeit bis zum systol. Stillstand:	
30. männl.	57 g	20,5° C	$\frac{1}{1000}$ n	11′00″	12′52″
31. männl.	46 g	19,5° C	$\frac{1}{1000}$ n	14′45″	
32. weibl.	53 g	21° C	$\frac{1}{10000}$ n	19′00″	16′35″
33. männl.	51 g	17° C	$\frac{1}{10000}$ n	14′10″	
34. männl.	46 g	20,5° C	$\frac{1}{50000}$ n	27′	23′37″
35. männl.	53 g	17,5° C	$\frac{1}{50000}$ n	20′15″	
36. männl.	60 g	22° C	$\frac{1}{100000}$ n	50′	
37. weibl.	68 g	19° C	$\frac{1}{100000}$ n	Nach 60′ noch schwache Kontraktionen	
38. männl.	75 g	19° C	$\frac{1}{100000}$ n	Nach 45′ dgl.	

Versuch 36 zeigte das gleiche Verhalten wie bei 27 und 28 angegeben.

Helleborein (Boehringer) $\frac{1}{100}$ n = 0,79 prozentige Lösung.

39. männl.	46 g	15,5° C	$\frac{1}{100}$ n	14′30″	14′15″
40. männl.	45 g	16,2° C	$\frac{1}{100}$ n	14′00″	
41. männl.	45 g	18° C	$\frac{1}{1000}$ n	14′30″	14′52″
42. weibl.	56 g	16° C	$\frac{1}{1000}$ n	15′15″	
43. männl.	44 g	18° C	$\frac{1}{5000}$ n	28′	
44. männl.	45 g	18,2° C	$\frac{1}{10000}$ n	Nach 60′ noch schwache Kontraktionen.	

A III.

Saponin. alb. puriss. Merck. $\frac{1}{100}$ n = 0,42 prozentige Lösung.

45. männl.	36 g	20,5° C	$\frac{1}{100}$ n	Nach 6 Kontraktionen Stillstand, dieser nach 30″ maximal systolisch.
46. männl.	39 g	19,5° C	$\frac{1}{1000}$ n	Stillstand nach 30″, ist nach 1′ maximal systolisch.
47. männl.	53 g	18,8° C	$\frac{1}{5000}$ n	3′ bis systol. Stillstand.
48. männl.	51 g	19,6° C	$\frac{1}{10000}$ n	Nach 45′ noch schwache Kontraktionen.

Spartein. sulf. Merck. $\frac{1}{100}$ n = 0,33 prozentige Lösung.

				Diastolischer Stillstand nach	
49. männl.	46 g	18,5° C	$\frac{1}{100}$ n	20″	25″
50. männl.	68 g	19,5° C	$\frac{1}{100}$ n	30″	
51. männl.	45 g	18,5° C	$\frac{1}{200}$ n	35″	
52. = 51		18,5° C	$\frac{1}{250}$ n	1′15″	
53. = 50		19,5° C	$\frac{1}{300}$ n	2′00″	
54. männl.	40 g	19° C	$\frac{1}{400}$ n	Starke Abnahme der systol. Kontraktionen, kein Stillstand	
55. = 51		19° C	$\frac{1}{1000}$ n	Allmähliche Abnahme der Systolen, Frequenzverlangsamung, kein Stillstand.	

Nach Versuch 50—52 und 54 wurde das Herz mit Ringer-Lösung ausgespült. Dasselbe erholt sich völlig.

A. IV.

Carpain, hydrochlor. Merck. $\frac{1}{200}$ n = 0,138 prozentige Lösung.

				Zeit bis zum diastolischen Stillstand
56. = 54		18,5° C	$\frac{1}{200}$ n	15″
56. männl.	45 g	18,5° C	$\frac{1}{1000}$ n	35″
58. männl.	42 g	18,5° C	$\frac{1}{3000}$ n	2′00″
59. männl.	40 g	18,5° C	$\frac{1}{10000}$ n	3′20″
60. = 58		18° C	$\frac{1}{50000}$ n	Kein Stillstand.

Nach Versuch 58 Ausspülen mit Ringerlösung, völlige Erholung.

B.

Subkutane Injektionen (in den Oberschenkellymphsack). Das Herz wurde in situ freipräpariert, mit feuchtem Fließpapier bedeckt.

						Zeit bis zum systolischen Herzstillstand.
61. männl.	34 g	18,5° C	2 ccm	Stroph.	$\frac{1}{1000}$ n	22′
62. männl.	39 g	20° C	=	=	$\frac{1}{10000}$ n	30′
63. männl.	30 g	21° C	=	Helleborein	$\frac{1}{1000}$ n	56′

64. männl.	43 g	20° C	2 ccm	Antiarin	$\frac{1}{1000}$ n	11′30″
65. männl.	36 g	19° C	=	Saponin	$\frac{1}{100}$ n	Nach 60′ keine Änderung des Herzschlages.

Digitalinum verum Kiliani $\frac{1}{1000}$ n = 0,07 prozentige Lösung.

				Systol. Stillstand nach
66. männl.	56	16° C	maximale Konzentration, liegt zwischen $\frac{1}{2000}$ und $\frac{1}{5000}$ n	13′00″
67. männl.	60	17,8° C		6′45″
68. männl.	40	18° C		14′45″
69. männl.	44	18° C		10′00″
				11′7″
70. männl.	43	18,2° C	$\frac{1}{10\,000}$ n	nach 70, kein systol. Stillstand.
71. männl.	75	19,5° C	$\frac{1}{500}$ n, durch Zusatz von 4 Prozent Methylalkohol gelöst	Nach 30″ Stillstand in fast völliger Diastole, geht über in maximale (nach 2′) Systole.
72. männl.	66	18° C	= =	Dasselbe Verhalten max. Systole nach 3′ 2′30″
73. männl.	43	19° C	$\frac{1}{1000}$ n, mit 2 Prozent Methylalkohol gelöst.	2′ systol. Stillstand
74. männl.	46	19,5° C	$\frac{1}{5000}$ n mit 0,4 Prozent Methylalkohol gelöst.	16′15″

Strophanthin (Boehringer)

I bei Kälte

				Zeit bis zum systol. Stillstand
75. männl.	67 g	6,5—7,0° C	$\frac{1}{100}$ n	37′
76. männl.	72 g	7,5—8,0° C	$\frac{1}{1000}$ n	Nach 70′ nur noch vereinzelte kleine Kontraktionen
77. männl.	40 g	12° C	$\frac{1}{1000}$ n	15′
78. männl.	39 g	12° C	$\frac{1}{10\,000}$ n	17′
79. männl.	43 g	13° C	$\frac{1}{50\,000}$ n	37′

II bei Wärme

80. männl.	53 g	27,1—28° C	$\frac{1}{100}$ n	7′15″	
81. weibl.	57 g	27,4—28,2° C	$\frac{1}{1000}$ n	11′10″	
82. männl.	73 g	27,3—27,8° C	$\frac{1}{10000}$ n	9′10″	
83. weibl.	65 g	26,8—27,4° C	$\frac{1}{50000}$ n	11′ 5″	
84. männl.	55 g	27,2—28,2° C	$\frac{1}{100000}$ n	22′15″	(bei 13′ trat vorübergehender spontan. Stillstand auf.)

Antiarin (Boehringer).

I bei Kälte

85. männl.	51 g	11° C	$\frac{1}{1000}$ n	22′30″	
86. männl.	57 g	12,5° C	$\frac{1}{10000}$ n	23′10″	
87. männl.	61 g	12,5° C	$\frac{1}{50000}$ n	23′	29′20″
88. weibl.	61 g	12° C	$\frac{1}{50000}$ n	41′	
89. männl.	41 g	12° C	$\frac{1}{50000}$ n	25′	
90. männl.	64 g	12° C	$\frac{1}{100000}$ n	Nach 90′ kein Stillstand.	

II bei Wärme

91. männl.	55 g	27,4° C	$\frac{1}{1000}$ n	9′10″	11′ 3″
92. männl.	47 g	27—28° C	$\frac{1}{1000}$ n	13′00″	
93. männl.	61 g	26,8—27,8° C	$\frac{1}{1000}$ n	11′00″	
94. männl.	65 g	26,6—28,4° C	$\frac{1}{10000}$ n	12′30″	
95. männl.	85 g	27,6° C	$\frac{1}{50000}$ n	10′20″	9′45″
96. weibl.	90 g	27,6° C	$\frac{1}{50000}$ n	9′10″	
97. männl.	60 g	26—27,2° C	$\frac{1}{100000}$ n	20′	23′30″
98. männl.	51 g	27,2—28° C	$\frac{1}{100000}$ n	27′	
99. männl.	54 g	27,6—28,4° C	$\frac{1}{500000}$ n	40′	

Bei den beiden letzten Versuchen vor dem dauernden ein spontan vorübergehender Stillstand.

Kombination mit Alkohol.

100.	= Herz des folg. Versuchs nach Ausspülen mit Ringer	18 ° C	Ringer Lösung + 2 Prozent Methylalkohol	Allmähliche Abnahme der Systolen, sodaß dieselbe nach 10′ halb so groß sind wie anfangs.
101.	männl. 46 g	18 ° C	Ringer Lösung + 4 Prozent Methylalkohol	Nach 3′30″ diast. Stillstand. Später folgen spontan ganz schwache Kontraktionen. Erholung durch Ausspülen mit Ringer.
102.	männl. 41 g	18 ° C	Ant. $\frac{1}{1000}$ n + 6 Prozent Methylalkohol	Nach starker Abnahme der Systolen, folgt allmähliche Verringerung der diastolischen Ausdehnung nach 3′30″ Stillstand in Mittelstellung zwischen maximaler Systole und Diastole, Herz kontrahiert sich, sodaß 4′ nach Beginn maximaler systol. Stillstand
103.	männl. 73 g	19,5 ° C	Ant. $\frac{1}{1000}$ n + 3 Prozent Methylalkohol	Nach 4′ haben die Systolen nur wenig abgenommen, die Diastolen stärker, nach 8′00″ erfolgt Stillstand in Systole.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.